

Dr hab. med. Oskar Kowalski

Zakład Żywienia Człowieka,

Katedry Dietetyki Wydziału Zdrowia Publicznego w Bytomiu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny
Piotra Futymy pt.: „Wartość prognostyczna nieinwazyjnej programowanej
stymulacji komór u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem.
Badanie NIPS-ICD”**

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Piotra Futymy pt.: „Wartość prognostyczna nieinwazyjnej programowanej stymulacji komór u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem defibrylatorem. Badanie NIPS-ICD” to ciekawe i oryginalne opracowanie podejmujące problem niezwykle ważny zarówno w aspekcie klinicznym, jak i naukowym.

Nagły zgon sercowy jest wciąż jednym z najpoważniejszych wyzwań dla współczesnej medycyny. Niewątpliwy postęp w zakresie farmakoterapii, a zwłaszcza coraz powszechniejsze stosowanie implantowanych urządzeń przerywających arytmie, pozwolił na uzyskanie istotnej poprawy rokowania. Faktem jest jednak, na co słusznie zwraca uwagę Doktorant, że obecnie przyjęte kryteria kwalifikacji do implantacji wszczepialnego defibrylatora-kardiowertera w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego, oparte głównie o analizę frakcji wyrzutowej lewej komory można uznać za niedoskonałe. Podejmowane do tej chwili badania kliniczne mające na celu określenie parametrów mogących pozwolić na zawężenie wskazań nie przyniosły pozytywnego efektu. Z drugiej strony wyodrębnienie spośród szerokiej populacji pacjentów kwalifikowanych do zabiegu implantacji automatycznego wszczepialnego

defibrylatora-kardiowertera (ICD) grupy chorych w największym stopniu zagrożonych wystąpieniem arytmii komorowej mogłoby stworzyć nową zasadę postępowania terapeutycznego. Zgadzam się bowiem z Autorem, że u pacjentów takich można wdrożyć działania mogące uchronić przed wystąpieniem arytmii – zmodyfikować postępowanie farmakologiczne, a zwłaszcza wykonać ablację substratu arytmii. Próby takich działań były już podejmowane, ale nie zawsze z oczekiwanym efektem. Być może przyczyną był właśnie brak odpowiedniej kwalifikacji zabiegowej. Temat podjęty przez Autora uważam więc za ważny z klinicznego punktu widzenia oraz ciekawy naukowo.

Praca ma typowy układ. We wstępie umieszczono cztery podrozdziały omawiające kolejno zagadnienia dotyczące historii wszczepialnych automatycznych defibrylatorów-kardiowerterów, problemy kliniczne wynikające z ich funkcji, przewidywania wystąpienia arytmii komorowej oraz zasad przeprowadzenia programowanej stymulacji komór serca przy zastosowaniu programowania wszczepialnego defibrylatora-kardiowertera (NIPS).

Celem głównym pracy było określenie przydatności NIPS w przewidywaniu występowania groźnych arytmii komorowych, a co za tym idzie adekwatnych interwencji u chorych z już wszczepionym ICD.

W rozdziale „Metodyka” Doktorant scharakteryzował zasady przeprowadzonego postępowania badawczego. Chorych włączono do badania na podstawie jasno zdefiniowanych i przedstawionych kryteriów włączenia i wyłączenia. Ogółem do analizy włączono kolejnych 105 pacjentów po implantacji ICD. Badanie objęło zarówno chorych z ICD wszczepionym w prewencji pierwotnej (n=53), jak i wtórnej (n=52). Jako kryteria wyłączenia przyjęto: brak zgody na NIPS, obecność zdekompensowanej niewydolności serca (klasa IV wg NYHA), niestabilnej dławicy piersiowej, obecność utrwalonego lub przetrwałego AF bez udokumentowanej efektywnej antykoagulacji, obecność skrzepliny w LV, wystąpienie adekwatnej terapii ICD w okresie 40. dni poprzedzających planowane wykonanie NIPS lub stwierdzenie zaburzeń stymulacji/wyczuwania ICD.

U wszystkich chorych wykonano NIPS wg przyjętego protokołu. Wykorzystując wszczepiony ICD, wykonywano 12-etapowy program stymulacji komór, który składał się z jednego, dwóch lub trzech dodatkowych impulsów w czasie rytmu zatokowego (lub AF jeśli było obecne) oraz po dostarczeniu 8 impulsów o długości cyklu 600, 500 i 400 ms. Impulsy dodatkowe były dostarczane ze zmniejszającym się o 20 ms czasem sprzężenia aż do osiągnięcia okresu refrakcji mięśnia komory. Punktem końcowym NIPS była indukcja utrwalonej arytmii komorowej zdefiniowanej jako trwający 30 sekund lub niestabilny hemodynamicznie częstoskurcz komorowy (VT), migotanie komór (VF) lub zakończenie pełnego programu protokołu stymulacyjnego.

Analizie poddano etap protokołu, na którym wystąpiła indukcja arytmii oraz określono jej typ. W przypadku wystąpienia monomorficznego VT określono długość cyklu arytmii (mierzonego z 10 pierwszych pobudzeń stabilnego VT), podatność VT na stymulację antyarytmiczną (ATP), a w przypadku jej nieskuteczności – efektywność wewnętrznej kardiowersji/defibrylacji. W przypadku wystąpienia poważnych lub niestabilnych hemodynamicznie arytmii opornych na nisko-energetyczne terapie ICD, wykonywano wewnętrzną lub zewnętrzną defibrylację. Jeśli podczas NIPS wyzwolono VT/VF, po przerwaniu arytmii pacjent był przekazywany do sali intensywnego nadzoru kardiologicznego, gdzie kontynuowano monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego krwi. Oceniano również:

- LVEF – oceniana przy pomocy badania echokardiograficznego metodą Simpsona w projekcji czterojamowej koniuszkowej przed przeprowadzonym NIPS badaniu przy użyciu aparatu Philips CX50
- Wymiar późnorozkurczowy LV (LVEDD) – oceniany w fazie maksymalnego rozkurczu komór w projekcji przymostkowej w osi krótkiej w wykonanym przed przeprowadzonym NIPS badaniu przy użyciu aparatu Philips CX50
- Wymiar późnoskurczowy LV (LVESD) – oceniany w fazie maksymalnego skurczu komór w projekcji przymostkowej w osi krótkiej w wykonanym przed przeprowadzonym NIPS badaniu przy użyciu aparatu Philips CX50

- Szerokość zespołu QRS – z 12-odprowadzeniowego EKG nagranych systemem elektrofizjologicznym EP Tracer w spoczynku przed przeprowadzeniem NIPS. Do obliczeń użyto elektronicznego cyrkla przy przesuwie EKG 100 mm/s
- GFR – obliczony przy pomocy wzoru MDRD
- Pomiary antropometryczne: waga i wzrost – oceniano wg szeroko przyjętych standardów
- BMI – obliczono z uzyskanych poprzednio pomiarów antropometrycznych z wykorzystaniem wzoru: $BMI = \text{waga} / (\text{wzrost})^2$.

U chorych przeprowadzono również analizę odległą. Trwająca rok obserwacja kliniczna obejmowała wizyty kontrolne odbywające się w poradni kardiologicznej dla chorych z ICD co 3 miesiące. Za punkt końcowy obserwacji klinicznej przyjęto wystąpienie adekwatnej interwencji ICD z powodu VT/VF lub wystąpienie nagłego zgonu sercowego, zdefiniowanego jako zgon z powodu VT/VF lub, w przypadku braku dostępnej dokumentacji, jako śmierć, która wystąpiła w 1. godzinie od początku objawów. Epizody z pamięci urządzenia były zapisywane w formie drukowanej lub elektronicznej, celem dalszej analizy przez zespół badawczy.

Do analizy wyników zastosowano typowe, prawidłowe metody statystyczne.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Okręgowej Izby Lekarskiej w Rzeszowie. Badanie zostało zarejestrowane wraz z nadaniem unikalnego identyfikatora (ClinicalTrials.gov ID: NCT02373306), a szczegółowy protokół badania został opublikowany.

W rozdziale „Wyniki” przedstawiono w sposób przejrzysty i kompetentny zestawienie uzyskanych danych. Co ciekawe, podczas NIPS arytmia komorowa została wyindukowana aż u 29 (27,6%) pacjentów. Wszyscy chorzy ukończyli protokół NIPS i nie odnotowano poważniejszych zdarzeń niepożądanych. Obserwację kliniczną ukończyli wszyscy chorzy poza 1 pacjentem, który został wykluczony z ostatecznej analizy. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania wystąpił u 8 (7,7%) chorych. Wszyscy oni mieli udokumentowany epizod arytmii komorowej w pamięci urządzenia

oraz skuteczną terapię przeciwaritmiczną ICD: przerwanie częstoskurczu komorowego poprzez ATP stwierdzono u 6 pacjentów a migotanie komór zostało przerwane poprzez wyładowanie ICD u 2 pozostałych chorych. U pacjentów z dodatnim wynikiem NIPS adekwatne terapie z powodu VT/VF występowały istotnie częściej w obserwacji klinicznej w porównaniu z chorymi, u których podczas NIPS nie wystąpiła indukcja VT/VF (17% vs 4%, $p=0,02$). Indukcja VT/VF podczas NIPS wykazała czułość równą 63%, swoistość równą 75%, wartość predykcyjną dodatnią równą 17% oraz wartość predykcyjną ujemną równą 96% dla identyfikacji chorych z przyszłymi interwencjami ICD. Dodać należy, że chorzy, u których podczas obserwacji ambulatoryjnej wystąpiła arytmia komorowa mieli istotnie częściej dodatni wynik NIPS, byli starsi, czas trwania zespołów QRS w spoczynkowym EKG był dłuższy, częściej przebyli w przeszłości CABG, mieli bardziej upośledzoną czynność nerek, częściej mieli wywiad adekwatnych terapii ICD oraz spontanicznych epizodów VT/VF zarówno przed wszczęciem urządzenia, jak i po. Ponadto rzadziej stosowali inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI).

W trakcie obserwacji odległej Doktorant stwierdził obecność istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów, u których stymulacja NIPS wyzwoliła arytmie komorową a pozostałymi chorymi. Dotyczyło to nie tylko istotnie częstszego wystąpienia punktu końcowego, ale także całkowitej liczby epizodów VT/VF w całym okresie obserwacji. Łącznie 35 epizodów zostało zakwalifikowanych jako VT/VF: poza 32 epizodami przechowanymi w pamięci ICD do analizy dołączono 3 epizody monomorficznego VT zarejestrowanego przy pomocy 12-odprowadzeniowego EKG, które wystąpiły poniżej stref detekcji ICD. Pacjenci, u których podczas NIPS indukowano VT/VF, mieli znacznie większy ładunek VT/VF w rocznej obserwacji (31 vs 4 epizody VT/VF, $p=0,021$). Charakter arytmii klinicznych różnił się pomiędzy ponadto grupami. Chorzy z VT/VF podczas NIPS w obserwacji odległej częściej doświadczali terapii ATP (34 vs 1 epizodów ATP, $p=0,01$). Jedynie 4 z 31 epizodów VT/VF u chorych, u których indukowano arytmie komorową podczas NIPS wymagały wyładowania wysokoenergetycznego ICD (13% vs 75%, $p=0,005$). Autor stwierdził także obecność różnic pomiędzy długościami cykli arytmii, które wystąpiły w obserwacji. Chorzy, u których wyzwolono VT/VF podczas NIPS, doświadczyli arytmii o znacznie dłuższym

cyklu (380 ± 65 msec vs 228 ± 83 msec, $p=0,00018$). Stwierdzono również, że wynik NIPS charakteryzował się silniejszą wartością predykcyjną u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną – podczas obserwacji VT/VF wystąpiło w tej grupie chorych u 19% pacjentów w porównaniu z 4% pacjentów, u których nie indukowano arytmii w trakcie NIPS ($p=0,02$). Natomiast u chorych z etiologią nie-niedokrwienną wynik NIPS nie wiązał się z żadnymi przyszłymi epizodami VT/VF w czasie obserwacji ambulatoryjnej (0% vs NIPS-ujemny 5%, NS).

W wieloczynnikowej analizie regresji stwierdzono, że niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia arytmii komorowej w analizowanej populacji były dodatni wynik stymulacji NIPS oraz dłuższy czas trwania zespołu QRS.

Na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników Doktorant przedstawił następujące wnioski:

spośród pacjentów posiadających ICD wartość predykcyjna NIPS jest większa u chorych z etiologią niedokrwienną. Nie-indukowalność podczas NIPS identyfikuje z dużą dokładnością tych chorych, u których podczas obserwacji klinicznej nie wystąpią zdarzenia arytmiczne. Odpowiedź na pytanie, czy NIPS może posłużyć jako czynnik wskazujący na chorych, którzy mogliby odnieść korzyść z profilaktycznej ablacji lub intensyfikacji terapii antyarytmicznej, wymaga dalszych badań.

Powyższe streszczenie wyników pokazuje, jak obszerną pracę wykonał Doktorant. Merytoryczna treść wniosków końcowych jest adekwatna do założeń i celu rozprawy oraz znajduje pełne uzasadnienie w uzyskanych wynikach.

W rozdziale „Dyskusja” Autor kompetentnie opisuje wyniki badań i poddaje je gruntownej i ciekawej analizie. Zwraca również uwagę na inne, potencjalne możliwości diagnostyczne stymulacji NIPS. Podkreśla też słusznie ograniczenia pracy, w tym główne z nich, a więc stosunkowo niewielką liczebność heterogennej przeciw grupy badanej.

Piśmiennictwo jest aktualne, prawidłowo dobrane i przytoczone, jednolicie opracowane, obejmuje ogółem 75 pozycji.

Autor określił ciekawe i ważne cele badawcze – zarówno pod względem klinicznym, jak i badawczo-naukowym. Prawidłowo określił metodykę badań, zinterpretował wyniki i na ich podstawie sformułował wnioski.

Podkreślić trzeba, że uzyskane wyniki mają znaczenie nie tylko w aspekcie naukowym, ale w przypadku kontynuacji badań – do której namawiam – mogą mieć także istotne znaczenie kliniczne.

Z uwagi na uzyskane przez Autora interesujące wyniki, pragnę zadać następujące pytania:

1. Czy Autor uważa, że planując kontynuację badań należałoby stosować taki sam protokół NIPS, czy może zmodyfikować go, a jeśli tak, to w jaki sposób?
2. Na podstawie uzyskanych wyników badań własnych a także analizy piśmiennictwa – czy Doktorant uważa, że celowe może być powtarzanie u chorych stymulacji NIPS, w jakich ewentualnie sytuacjach klinicznych i odstępach czasowych?

W sposób oczywisty pytania te oraz stwierdzone drobne błędy językowe czy niezręczne sformułowania (jak np. pacjenci nieindukowalni) nie umniejszają oceny pracy, a wyniki zachęcają do znacznie intensywniejszej dyskusji. Wydaje się, że kontynuacja badań w większej, homogennej populacji może dać niezwykle ważne informacje pozwalające na zwiększenie bezpieczeństwa chorych z uszkodzonym sercem.

Rozprawa lekarza medycyny Piotra Futymy spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14.03.2003 o stopniach naukowych. Z pełnym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lekarza Piotra Futymy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zwracam się ponadto z prośbą o rozpatrzenie mojego wniosku o wyróżnienie tej pracy. Głównym uzasadnieniem wniosku jest jej wysoka wartość merytoryczna. Podkreślić należy, że praca dotyczy bardzo ważnego i trudnego tematu, który stanowi wciąż nierozwiązany problem kliniczny.

Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu
KATEDRA KARDIOLOGII,
WRODZONYCH WAD SERCA I ELEKTROTERAPII
ODDZIAŁ KLINICZNY KARDIOLOGII ŚUM
41-800 Zabrze, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
tel. 32 271 34 14, fax 32 37 33 792

dr. hab. med. Oskar Kowalski
KARDIOLOG
78425

Zabrze, 22 czerwca 2018 r.